

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1582 号	氏名	Ugantsetseg Munkhjargal
審査委員	主査 池田 康将 副査 脇野 修 副査 松久 宗英		

題目 A Selective Mineralocorticoid Receptor Blocker, Esaxerenone, Attenuates Vascular Dysfunction in Diabetic C57BL/6 Mice

(選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬であるエサキセレノンは糖尿病 C57BL/6 マウスの血管機能不全を抑制する)

著者 Ugantsetseg Munkhjargal, Daiju Fukuda, Byambasuren Ganbaatar, Kumiko Suto, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Kenya Kusunose, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, and Masataka Sata
 2023年4月1日発行 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 第30巻第4号326ページから334ページに発表済
 doi: 10.5551/jat.63382
 (主任教授 佐田 政隆)

要旨 ミネラルコルチコイド受容体 (Mineralocorticoid Receptor, MR) の薬理的遮断は、MR が心血管調節に重要な役割を果たすことから心血管合併症を軽減する治療法として期待されている。最近の研究で、MR 遮断薬が血管組織を含む腎外組織に影響を与えることが示唆された。

申請者らは、近年我が国で降圧薬として承認された新規の非ステロイド系選択的 MR 遮断薬であるエサキセレノンの糖尿病誘発性血管機能障害に対する効果を検討した。8週齢の雄性

C57BL/6 マウスにストレプトゾトシン(150 mg/kg)を腹腔内に単回注射し、糖尿病を誘導した。エサキセレノン (3mg/kg/日) または溶媒を3週間強制経口投与した。マウス大動脈片の内皮依存性ならびに非依存性の血管弛緩反応を解析した。また、human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) を用いて、endothelial nitric oxide synthase (eNOS)のリン酸化へのアルドステロンの影響を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. 糖尿病により、血漿アルドステロン濃度は上昇し、内皮依存性血管弛緩反応が障害された ($P < 0.001$)。
2. エサキセレノンは代謝パラメータや血圧に影響しなかったが、障害された内皮機能を改善した ($P < 0.001$)。
3. エサキセレノンは、糖尿病によって低下した大動脈 eNOS Ser1177 のリン酸化を改善した ($P < 0.05$)。
4. アルドステロンは、HUVECs における eNOS Ser1177 のリン酸化を低下、eNOS Thr495 のリン酸化を増加させたが、エサキセレノンはアルドステロンの影響を軽減した。
5. C57BL/6 マウスの大動脈片において、アルドステロンは内皮依存性血管弛緩反応を障害したが、エサキセレノンはアルドステロンの影響を軽減した ($P < 0.001$)。

以上の結果より、エサキセレノンが糖尿病による内皮機能障害を改善することが明らかになった。本研究は、糖尿病血管合併症の予防法の開発に貢献すると思われる、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。